



AZƏRBAYCAN ELM FONDU

Azərbaycan Elm Fondunun
“Gənc Alim və Tədqiqatçıların 7-ci
qrant müsabiqəsi”nin (AEF-GAT-7-2023-2(44))
qalibi olmuş layihənin yerinə yetirilməsi üzrə

YEKUN ELMİ-TEXNİKİ HESABAT

Layihənin adı: **Yeni keçid metal əsaslı xərçəng əleyhinə agentlərin in siliko və in vitro tədqiqatları**

Layihə rəhbərinin soyadı, adı və atasının adı: **Hüseyn-zadə Ələkbər Elman oğlu**

Layihənin nömrəsi: **AEF-GAT-7-2023-2(44)-10/08/4-M-08**

Müqavilənin imzalanma tarixi: **15 noyabr 2023-cü il**

Qrant layihəsinin yerinə yetirilmə müddəti: **12 ay**

Layihənin icra müddəti (başlama və bitmə tarixi): **01 dekabr 2023-cü il - 01 dekabr 2024-cü il**

Diqqət! Bütün məlumatlar 12 ölçülü Arial şrifti ilə, 1 intervalla doldurulmalıdır

Diqqət! Uyğun məlumat olmadığı təqdirdə müvafiq bölmə boş buraxılır

Hesabatda aşağıdakı məsələlər işıqlandırılmalıdır:

1	<p>Layihənin həyata keçirilməsi üzrə yerinə yetirilmiş işlər, istifadə olunmuş üsul və yanaşmalar</p> <p>Tədqiqatın son mərhələsi xərçəng əleyhinə və in-siliko tədqiqatları əhatə edir.</p> <p>Xərçəng əleyhinə tədqiqatlar</p> <p>Ümumi kolorimetrik test olan MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid testi) hüceyrənin metabolik fəaliyyətini qiymətləndirir və hüceyrənin canlılığı, yayılması və sitotoksikliyi haqqında məlumat verir. Hüceyrələr 24, 48 və 72 saat ərzində 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 və 1:32 nisbətlərdə ilkin qatılığı 10 mM olan birləşmələrin təsirinə məruz qalmışdılar. Sitotoksikliyin tədqiqi üçün istifadə edilməzdən qısa müddət əvvəl MTT məhlulu fosfat tamponlu bufer məhlulu (PBS) ilə (5 mq/ml) hazırlanmışdır. Daha sonra hər bir oyuğa 10 µl MTT məhlulu və 90 µl hüceyrə kultura mühiti əlavə edilmişdir və onların hər ikisi 37°C -də 4 saat inkubasiya edilmişdir. Hər oyuğa 50 µl dimetil sulfoksid (DMSO) əlavə etməklə proses dayandırılmışdır. Nəhayət, 540nm (Abs540) absorbansda skan edilmə yerinə yetirilmişdir.</p> <p>Sintez edilmiş birləşmələrinin müxtəlif təsirləri haqqında anlayışımızı genişləndirmək üçün onların iki fərqli xərçəng hüceyrə xətti, yəni AsPC-1 (mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətti) və A2780 (yumurtalıq xərçəngi hüceyrə xətti) üzrə sitotoksik xüsusiyyətləri MTT analizi vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Nəticələrimiz göstərdi ki, bu birləşmələr bəzi kiçik fərqlərlə AsPC-1 hüceyrə xəttində oxşar sitotoksik fəaliyyətə malikdirlər. Məsələn, birləşmələr 5, 1, 6 və 7 dozadan asılı olaraq AsPC-1 hüceyrələrin canlılığını əhəmiyyətli dərəcədə azaldıb, lakin tədqiq olunan birləşmə</p>
---	--

4 ilə müalicə yüksək konsentrasiyada (100 µM) kəskin azalmanı göstərmişdi. 3 və 2 birləşmələri də hüceyrələrin canlılığını azaldır, lakin 100 µM müalicəyə baxmayaraq hüceyrələrin 30%-dən çoxu sağ idi. A2780 hüceyrə xəttində bütün birləşmələr üçün 100 µM müalicədən sonra hüceyrə canlılığında əhəmiyyətli azalma müşahidə edilmişdir. Tədqiq olunan birləşmələr 6 və 7 dozadan asılı sitotoksik təsir göstərmişdilər, 4-cü birləşmə isə yalnız yüksək dozada müalicə ilə hüceyrə canlılığında əhəmiyyətli azalma göstərmişdir, nəticə etibarlı ilə digər birləşmələrlə müqayisədə daha zəif sitotoksik təsir göstərmişdir. MTT nəticələrimizin dəqiqliyini və etibarlılığını artırmaq üçün biz 100 µM 1-7 birləşmələri ilə 48 saatlıq müalicədən sonra AsPC-1 hüceyrələrinin mikroskopik müayinələrini həyata keçirmişdik. Bu vizual qiymətləndirmələr kəmiyyət nəticələrimizlə sıx uyğunlaşır və tədqiqatlarımızın etibarlılığını gücləndirir.

Nəticə etibarlı ilə müəyyən olunmuşdur ki, AsPC-1 (mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətti)-də ən yüksək aktivliyi birləşmə 5, A2780 (yumurtalıq xərçəngi hüceyrə xətti)-də isə ən yüksək aktivliyi birləşmə 7 göstərmişdir.

İn-siliko tədqiqatlar

Nəzəri hesablamalar Gaussian 16 və Maestro 12.8 proqram təminatından istifadə etməklə aparılmışdır. Sintez edilmiş birləşmələr vakuumba M06-2X/6-311+G(d,p) səviyyəsində optimallaşdırılmışdır. Qeyd olunan birləşmələrin elektron xassələri və bioloji aktivliyi eyni səviyyədə hesablamalarla müəyyən edilmişdir. Elektron xassələri proqnozlaşdırmaq üçün sərhəd molekulyar orbital və molekulyar elektrostatik potensial (MEP) xəritəsinin kontur diaqramı hesablanmışdır. Bioloji aktivlik sıralamasını proqnozlaşdırmaq üçün bu işdə HOMO enerjisi (EHOMO), LUMO enerjisi (ELUMO), ionlaşma potensialı (I), elektron yaxınlığı (A), enerji boşluğu (ΔE), kimyəvi sərtlik (η), kimyəvi yumşaqılıq (σ), mütləq elektronmənfilik (χ), proton yaxınlığı (PA), elektrofillik indeksi (ω) və nukleofillik indeksi (ε) (1) – (8) tənliklərindən istifadə edərək hesablanmışdır.

$$I = -E_{HOMO} \quad (1) \quad A = -E_{LUMO} \quad (2)$$

$$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (3) \quad \eta = \frac{I + A}{2} \quad (4)$$

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad (5) \quad \chi = \frac{|I + A|}{2} \quad (6)$$

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (7) \quad \varepsilon = \frac{1}{\omega} \quad (8)$$

SC-74020 inhibitoru ilə kompleksləşdirilmiş MMP2 (PDB ID: 1HOV) və MMP-1 (PDB ID: 2TCL) enzimlərin kristal strukturları Protein Məlumat Bankından (PDB) aşağıdakı keçidlər vasitəsilə endirilib:

1. <https://www.rcsb.org/structure/1hov>

2. <https://www.rcsb.org/structure/2TCL>

Reseptorları doking tədqiqatlarına hazırlamaq üçün bir sıra addımlar atılmışdır. Əvvəlcə AutoDock Vina proqram təminatını təmiz reseptor strukturu təmin etmək üçün bütün su molekulları və birgə kristallaşmış liqandları çıxarmaq üçün istifadə edilmişdir. Sonra, dəqiq doking qarşılıqlı əlaqəni təmin etmək üçün struktura polar hidrogen atomları əlavə edilmişdir. Reseptor strukturu daha sonra AutoDockTools-dan (ADT, versiya 1.5.6) ready_receptor4.py skripti ilə minimuma endirilmişdir. Sonradan, Kollman vahid atom yükləri reseptorun elektrostatik potensialını dəqiq şəkildə təmsil etmək üçün ona təyin edilmişdir. Nəhayət, hazırlanmış reseptor strukturu sonrakı doking simulyasiyalarında istifadə üçün PDBQT formatında saxlanmışdır.

Liqandların hazırlanması üçün tədqiq edilmiş birləşmələr AutoDockTools-dakı (ADT) prepare_ligand4.py skripti ilə işlənmiş, nəticədə struktur PDBQT formatında saxlanmışdır. Doking şəbəkəsi hər bir istiqamətdə (x, y, z) ölçüləri 40 Å olan birgə kristallaşmış liqand üzərində mərkəzləşdirilmişdir. Əvvəlcədən təyin edilmiş bağlama cibinin olmadığı halda, potensial bağlama

yerlərini tapmaq üçün kor doking yanaşması istifadə edilmişdir. Doking parametrlərinə Lamark genetik alqoritmindən istifadə etməklə 2,5 milyon enerji qiymətləndirməsi, 100 qaçış və 150 populyasiya ölçüsü daxil edilmişdir. Bu simulyasiyalardan on bağlayıcı konformasiya yaradılmış, əlavə təhlil üçün seçilən ən aşağı enerji konformasiyası 3 kkal/mol daxilində sərbəst bağlayıcı enerjilərə malik olanı seçilmişdir. Bu seçilmiş konformasiyaların qarşılıqlı əlaqəsi BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021 istifadə edərək həm 2D, həm də 3D qarşılıqlı əlaqə diaqramlarını düzəldərək vizuallaşdırılıb.

Tədqiq olunan birləşmə 5 və MMP-2-nin katalitik sahəsi, birləşmə 7 və MMP-1-nin müəyyən edilmiş sahə arasında qarşılıqlı təsir sabitliyi GROMACS-2023.1 istifadə edərək molekulyar dinamika (MD) simulyasiyaları vasitəsilə əlavə olaraq qiymətləndirilmişdir. Zülal topologiyasını müəyyən etmək üçün CHARMM36 güc sahəsi istifadə edilmiş və liqand topologiyası CGenFF serverindən istifadə edərək yaradılmışdır. Sistemə kənar təsirləri azaltmaq üçün 10 Å buferlə dövrü sərhəd şərtlərini tətbiq edərək dodekaedral vahid hüceyrə daxilində həll edilmişdir. Ümumi sistem yükünü neytrallaşdırmaq üçün natrium və xlorid ionları əlavə edilmişdir. Enerjinin minimuma endirilməsi sterik toqquşmaları həll etmək üçün 10.0 kJ/mol qüvvə kəsilməsi və maksimum 50.000 addım ilə ən kəskin enmə alqoritmindən istifadə edilməklə aparılmışdır. Sonradan sistem iki tarazlaşdırma mərhələsindən keçdi: NVT ansamblı (hissəciklərin sabit sayı, həcmi və temperaturu) və NPT ansamblı (hissəciklərin sabit sayı, təzyiq və temperatur). Hər biri 50.000 addımdan (10 pikosaniyə) ibarətdir və sıçrayış qurbağası inteqratoru ilə birlikdə dəyişdirilmiş Berendsen termostatıda daxildir. MD simulyasiyası daha sonra sistem dinamikasının hərtərəfli nümunə götürülməsini təmin etmək üçün 2 femtosaniyəlik zaman addımı ilə 100 nanosaniyədə icra edilmişdir.

Kvant kimyəvi hesablamalar kimyəvi və bioloji xassələri proqnozlaşdırmaq üçün effektiv üsullardan biridir. Bu tədqiqatda sintez edilmiş birləşmələr M06-2X/6-311+G(d,p) səviyyəsində optimallaşdırılmışdır. Optimallaşdırma nəticəsində heç bir xəyali tezlik müşahidə edilmir və bu, optimallaşdırılmış strukturun yer səviyyəsində olduğunu göstərir. Elektron xassələri proqnozlaşdırmaq üçün HOMO və LUMO diaqramları, həmçinin birləşmələrin (1) – (7) MEP xəritələri hesablanıb. Kvant kimyəvi deskriptorları birləşmələrin bioloji aktivlik sıralamasını proqnozlaşdırmaq üçün hesablanıb və aşağıdakı cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 1. Hesablanmış kvant kimyəvi parametrlər

Birləşmələr	E_{HOMO}	E_{LUMO}	I	A	ΔE	η	σ	χ	PA	ω	ϵ
1	-7.3218	-0.6860	7.3218	0.6860	6.6358	3.3179	0.3014	4.0039	-4.0039	2.4159	0.4139
2	-7.6010	-0.7527	7.6010	0.7527	6.8483	3.4242	0.2920	4.1768	-4.1768	2.5475	0.3925
3	-7.2897	-0.8602	7.2897	0.8602	6.4296	3.2148	0.3111	4.0749	-4.0749	2.5826	0.3872
4	-7.7436	-1.0931	7.7436	1.0931	6.6505	3.3253	0.3007	4.4183	-4.4183	2.9354	0.3407
5	-7.0878	-1.0961	7.0878	1.0961	5.9917	2.9959	0.3338	4.0919	-4.0919	2.7945	0.3578
6	-7.2108	-0.8572	7.2108	0.8572	6.3536	3.1768	0.3148	4.0340	-4.0340	2.5612	0.3904
7	-6.9547	-0.7361	6.9547	0.7361	6.2187	3.1093	0.3216	3.8454	-3.8454	2.3779	0.4205

Xüsusilə molekulların HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) və LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) parametrləri fəaliyyətdə həlledici rol oynayır. HOMO parametrlərinin ədədi dəyəri molekulun elektron vermək qabiliyyətini, LUMO parametrlərinin ədədi dəyəri isə molekulun elektron qəbul etmə qabiliyyətini əks etdirir. Bu parametrlərin ədədi qiymətlərindəki dəyişikliklər molekulyar fəaliyyətləri müqayisə etməyə imkan verir. Məsələn, məlumdur ki, HOMO parametrlərinin ədədi dəyəri ən yüksək olan molekul digərlərinə nisbətən daha yüksək aktivliyə malikdir. Eynilə, LUMO parametrlərinin ən aşağı ədədi dəyərinə malik molekulun digərlərindən daha yüksək aktivliyə malik olduğu müşahidə edilmişdir.

Molekulların fəaliyyətini müqayisə etmək üçün kimyəvi növlərin kvant kimyəvi parametrləri (ΔE (Enerji boşluğu), E_{HOMO} (Ən yüksək dolmuş molekulyar orbital), E_{LUMO} (ən aşağı boş molekulyar orbital), kimyəvi sərtlik, yumşaqıq, elektronmənfilik və kimyəvi potensial) kimyəvi

növlərin elektron vermə və ya qəbul etmə qabiliyyəti hesablanmışdır. Bu parametrlər molekulyar sistemlərin reaktivliyi və sabitliyi haqqında mühüm məlumat verir. Məsələn, EHOMO və ELUMO enerji səviyyələri molekulların elektronları qəbul etmək və ya vermək qabiliyyətini göstərir, kimyəvi sərtlik və yumşaqıq isə molekulyar reaktivliyin ölçüləridir. Kimyəvi sərtlik anlayışı bir kimyəvi növün elektron bulud polarizasiyasına və ya deformasiyasına qarşı müqavimətini ölçür. HSAB prinsipi Lyuis turşuları və əsasları arasındakı qarşılıqlı təsirləri təsvir etmək üçün bu konsepsiyadan istifadə edir. HSAB prinsipinə görə, sərt turşular sərt əsaslarla, yumşaq turşular isə yumşaq əsaslarla qarşılıqlı təsir göstərir. Bu prinsip molekulyar qarşılıqlı təsirlərin təbiətini anlamağa kömək edir. Yumşaqıq anlayışı qütbləşmə bilən kimyəvi növlərin reaktivliyinə aiddir. Molekul nə qədər yumşaq olarsa, digər molekullarla elektron ötürmə qabiliyyəti də bir o qədər çox olar. Bu, molekulyar reaksiyaların sürətinə və səmərəliliyinə təsir göstərir. Xüsusilə, sərt molekullarda böyük bir HOMO-LUMO boşluğu var və bu, müəyyən şərtlər altında reaksiyalarını daha sabit edə bilər. Yumşaq molekullar isə daha kiçik bir HOMO-LUMO boşluğuna malik ola bilər, yəni daha sürətli və daha seçici reaksiyalara məruz qala bilərlər. Bu anlayışlar bizə kimyəvi birləşmələrin davranışını anlamağa və onların dizaynını optimallaşdırmağa kömək edir. Xüsusilə, birləşmənin kimyəvi sərtliyi və yumşaqıqı potensial dərman namizədlərinin seçilməsində və sintezində mühüm rol oynayır. Hesablanmış deskriptora görə ümumi bioloji aktivlik sıralaması aşağıdakı kimi tapılmışdır:

Birləşmə 7 > Birləşmə 5 > Birləşmə 6 > Birləşmə 3 > Birləşmə 1 > Birləşmə 4 > Birləşmə 2

Nəhayət, öyrənilən birləşmələrin bioloji aktivliyini izah etmək üçün molekulyar doking hesablamaları aparılmışdır. Əvvəlcə xərçəng əleyhinə tədqiqatlar üçün hesablamalar aparıldı. Məlum olduğu kimi, sink və ya kalsium olan transmembran proteolitik fermentlərin alt ailəsi olan matriks metalloproteinazaları (MMP) bədxassəli hüceyrələrin inkişafı və yayılmasında iştirak edən siqnal molekullarından biri kimi tanınır. Angiogenezi, vaskulogenezi, yaraların sağalması və metastaz kimi bir sıra bioloji proseslərlə əlaqəli olan bazal membran komponentlərini və hüceyrədən kənar matriksi (ECM) məhv etmək bu fermentlərin əsas funksiyasıdır. MMP-lərin köməyi ilə miqrasiya, yapışma, qan və ya limfa sisteminə invaziya, damardan ekstravazasiya və nəticədə hədəf toxuma ilə təmas yolu ilə xərçəng hüceyrələri birincil şişdən ayrılır. MMP-2 şiş mikromühitini parçalayır və dəyişdirir ki, bu da miqrasiyanı, həmçinin toxuma maneələri vasitəsilə xərçəng hüceyrələrinin nüfuzunu asanlaşdırır. MMP1, epiteliyadan mezenxima keçidinə (EMT) görə şiş hüceyrələrinin yayıla biləcəyi hüceyrədən kənar matriksdə (ECM) yollar yaradır. Beləliklə, MMP-1 bazal membran kanalının əmələ gəlməsi və EMT miqrasiyasının aktivləşdirilməsi ilə nəticələnən prosesləri idarə edir. Hüceyrə dəyişiklikləri, hüceyrə yapışmasının itirilməsi, invaziya və kanallar vasitəsilə miqrasiya kimi metastazın ilk mərhələlərində, həmçinin metastaz və angiogenezin sonrakı mərhələlərində iştirakını nəzərə alaraq, MMP1 bir sıra hadisələrin qarşısını almaq üçün hədəf molekul ola bilər. Bütün qeyd olunanları nəzərə alaraq, MMP-lər effektiv inhibitorların tapılması üçün əsas maraq doğuran dərman hədəflərinə çevrilmişdir

Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq, xərçəng tədqiqatları üçün molekulyar doking hesablamaları müvafiq olaraq MMP1 və MMP2 matriks metallopeptidazaları olan 2TCL və 1HOV-a qarşı aparılmışdır. Bu zülallar protein məlumat bankının veb alətindən endirilib. Bu zülalların reseptor bağlama domeninin x-y-z koordinatları 2TCL üçün 73.82-8.73-9.11, 1HOV üçün 5.67-18.8-22.39 kimi müəyyən edilmişdir. Bütün bu hesablamalar OPLS4 metodu ilə aparılmışdır. İlk öncə, sintez edilmiş birləşmələr və seçilmiş zülallar pH=7±2-də OPLS4 üsulu ilə minimuma endirilmişdir. Sonra molekulyar doking hesablamaları aparılmışdır. Doking balı (DS), van der Waals enerjisi (E_{vdW}), Coulomb enerjisi (E_{Coul}) və ümumi qarşılıqlı təsir enerjisi (E_{Total}) kimi bəzi parametrlər tədqiq olunmuşdur. Bütün bu nəticələr aşağıdakı cədvəldə verilmişdir:

Cədvəl 2. Molekulyar doking zamanı hesablanmış parametrlər (enerjilər kkal/mol vahidində verilib)

Birləşmə	DS ^a	E _{vdW} ^a	E _{Coul} ^a	E _{Total} ^a
2TCL enzimi üçün				

1	-3.71	-31.62	-12.37	-43.99
2	-3.75	-32.59	-12.12	-44.72
3	-3.83	-30.61	-15.81	-46.41
4	-4.42	-41.49	-6.73	-48.22
5	-3.57	-40.36	-12.27	-52.62
6	-4.70	-38.41	-9.03	-47.44
7	-5.62	-43.68	-17.27	-60.95
1HOV enzimi üçün				
1	-7.17	-43.92	-4.62	-48.54
2	-7.65	-39.66	-0.12	-39.78
3	-5.52	-49.50	-0.37	-49.87
4	-7.45	-44.40	-0.16	-44.57
5	-8.43	-51.76	-3.72	-55.48
6	-6.96	-55.64	-6.12	-61.76
7	-8.82	-57.06	0.21	-56.85

Cədvəl 2-ə əsasən, sintez edilən molekulların MMP inhibitorları olmaq üçün adekvat potensiala malik olduğunu bildirmək olar. Əldə edilən məlumatlar in vitro tədqiqatlarda əldə edilən nəticələrlə yaxşı uyğunlaşır. Sintezləşdirilmiş molekullar arasında MMP1 zülalına qarşı ən yaxşı inhibə 7-ci birləşmədə, MMP2 zülalının inhibisyonu isə 5 və 7-ci birləşmələrdə qeyd edilmişdir ki, bu da digər molekullarla müqayisədə açar kilid prinsipinin yaxşı uyğunluğunu göstərir. Birləşmə 7 və MMP1 arasında mürəkkəb struktur və qarşılıqlı əlaqə xəritəsi müvafiq olaraq hazırlanmışdır. Amin turşularının qalıqlarına TYR 137, PRO 138, SER 139, TYR 140, GLY 79, ASN 80, LEU 81, ALA 82, HIS 83, ALA 84, PHE 85, GLN 86, TYR 110, VAL 115, HIS 118, GLU 119, HIS 122, SER 72, ASN 71, ASP 70, HIS 128, SER 127, ZN 172 and ZN 170 daxildir. 7 və 2TCL birləşmələri arasında əmələ gələn qeyri-kovalent qarşılıqlı təsirlərdən biri hidrogen bağlarıdır və 2TCL-in ASN 80 ilə və hədəf birləşmənin metoksi qrupunun oksigeninin cüt elektronu arasında formalaşır. Hidrofob qarşılıqlı təsirlər CH=CH hissəsi, azometin qrupu, 7-ci birləşmənin aminoalkil körpüləri və 2TCL-nin LEU 81, ALA 82 arasında mövcuddur. Azot atomu donorları kimi azometinlər məşhur Lyuis əsasları (azotun sərbəst elektron cütü) olması səbəbindən, onlar metal ionlarına (Lyuis turşusu) qarşı əla bağlanma xüsusiyyətlərini təmin edə bilirlər. 2TCL sink tərkibli transmembran proteolitik fermentdir, bu o deməkdir ki, Lyuis turşusu kimi çıxış edə bilər və nəticədə 2TCL-nin Zn ilə azometin qrupunun azot atomları arasında yaxınlığın əmələ gəlməsini gözləmək olar. Şəkil 6-dan göründüyü kimi, belə koordinasiya həqiqətən də ZN 170 ilə 7-ci birləşmənin azometin qrupunun azot atomu arasında baş verir. Bundan əlavə, 7-ci birləşmənin sp³ hibridləşmiş azot atomu (üçlü amin qrupu) da koordinasiyada iştirak edir. 2TCL-in SER 139 və ASN 80 bölgələrində birləşmə 7 ilə polyar qarşılıqlı təsirləri inhibitorun strukturunda oksigenin (metoksi qrupu) paylaşılmamış elektron cütü və enzimin amin turşularının hissələrində polyar qruplarının olması ilə izah edilə bilər.

Məlum olduğu kimi, MMP-1 fermentinin (2TCL) katalitik mərkəzində HE-H-G-H ardıcılığında düzülmüş üç histidin qalığı (His118, His122 və His128) var. Bu sahə yüksək dərəcədə qorunur və histidin qalıqları katalitik sink ionunu (VAAHEXGHXXGXXH) xelatlaşdırır. 2TCL sinkini xelatlaşdıran MMP-1 inhibitoru RO314724, katalitik sahəyə çox yaxın olan aktiv sahə daxilində bağlanır. Aktiv sahənin özündə Gly79, Leu81, Ala82, Glu119, Tyr140 və Pro138 qalıqları vardır. Doklanmış quruluşumuz katalitik sink ionu ilə birlikdə üç histidin qalığı (His118, His122 və His128) olan bir bağlayıcı sahə aşkar etmişdir. 7-ci birləşmə (Lyuis əsası) 2TCL-nin Zn-ni (Lyuis turşusu) birləşdirir. Bu nəticələr göstərir ki, liqandımız sink xelatoru kimi fəaliyyət göstərir və MMP-1 inhibitoru RO314724 ilə oxşar şəkildə MMP-1-in katalitik sahəsinə bağlanır.

MMP-1 fermentinin 7-ci birləşmə ilə qarşılıqlı təsiri nəticəsində onun katalitik yerindəki konformasiya dəyişikliklərini araşdırmaq üçün əlavə molekulyar dinamik (MD) simulyasiyaları aparılmışdır. Bu araşdırma 100 nanosaniyə (ns) davam edən MD simulyasiyaları vasitəsilə

aparılmışdır. Simulyasiya edilmiş sistemin dayanıqlığı, o cümlədən əsas struktur parametrləri vasitəsilə qiymətləndirilmiş və GROMACS proqram paketindən istifadə edərək orta kök-kvadrat sapması (RMSD), dönmə radiusu (Rg) və həlledici ilə əlçatan səth sahəsi (SASA) parametrləri hesablanmışdır.

Müəyyən olunmuşdur ki, zülal onurğasının RMSD planı 0,1 nm-dən az dalğalanma nümayiş etdirərək MMP-1 fermentinin diqqətəlayiq sabitliyini göstərir. Bununla belə, liqandın RMSD-si 20 ns-də 1,5 nm-dən 3 nm-ə qədər artaraq daha yüksək qeyri-sabit dalğalanmalar göstərdi, bu yüksək rəqslər trayektoriyasının 80 ns-ə qədər davam etdi, bundan sonra son 20 ns ərzində sabit dalğalanmaya çatdı. Bundan əlavə, simulyasiya dövründə Rg analizi vasitəsilə kompleks boyunca protein onurğasının kompaktlığı qiymətləndirilmişdir. MMP-1 1,5 və 1,65 nm arasında aydın salınımlar nümayiş etdirərək 7-ci birləşmə ilə kompleksləşdirildikdə nisbətən mülayim kompaktlıq və sabitlik nümayiş etdirmişdir. Sabitliyin qiymətləndirilməsi 95 və 102 nm² arasında dəyişən dəyərlərlə kompleks üçün minimal dalğalanma nümayiş etdirən SASA planının təhlili ilə yenə isbat olunmuşdur.

Komplekslərin dayanıqlığını qiymətləndirmək üçün 100 ns MD simulyasiyası zamanı protein qalıqlarının kök orta kvadrat dəyişməsinə (RMSF) hesabladıq. Kompleks oxşar RMSF nümunələrini və liqand qarşılıqlı təsirlərində iştirak edən qalıqlar minimal tərəddüd (<0,2 nm) göstərir, xüsusən də üç histidini ehtiva edən katalitik sink ionunu (VAAHEXGHxxGxxH) xelatlaşdıran histidin qalıqlarını ehtiva edən yüksək qorunan domen qalıqları (His118, His122 və Onun 128). İlk və son 20 qalıqlar cüzi dəyişiklikləri göstərir, elastiklik və bağlama cibindən məsafəni göstərir [1-4].

1. A.Huseynzada, U.Hasanova, S.Ismayilova. SYNTHESIS OF NOVEL AZOMETHINES BASED ON VITAMIN B6. Azerbaijan Chemical Journal. – çapa qəbul olunub.
2. A.Huseynzada, U.Hasanova, S.Ismayilova. Synthesis of novel vitamin B6 based azomethines. INTERNATIONAL CONFERENCE “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. DECEMBER 23-24, 2024 – çapa qəbul olunub.
3. A.Huseynzada, U.Hasanova, R.Guliyev. Promised anticancer compounds based vitamin B6. INTERNATIONAL CONFERENCE “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. DECEMBER 23-24, 2024 – çapa qəbul olunub.
4. A.Huseynzada, U.Hasanova, R.Guliyev. Molecular docking and molecular dynamic simulations of vit B6 based novel compounds. INTERNATIONAL CONFERENCE “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. DECEMBER 23-24, 2024 – çapa qəbul olunub.

2	Layihənin həyata keçirilməsi üzrə planda nəzərdə tutulmuş işlərin yerinə yetirilmə dərəcəsi (faizlə qiymətləndirməli) 100%
3	Hesabat dövründə alınmış elmi nəticələr (onların yenilik dərəcəsi, elmi və təcrübi əhəmiyyəti, nəticələrin istifadəsi və tətbiqi mümkün olan sahələr aydın şəkildə göstərilməlidir) Hesabat dövründə birləşmələrin xərçəng əleyhinə aktivliyi tədqiq olunmuşdur. Aktivlik AsPC-1 (mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətti) və A2780 (yumurtalıq xərçəngi hüceyrə xətti) üzərində öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, sintez olunan birləşmələr əsasında ən yüksək aktivliyi birləşmə 5 və 7 göstərmişdir. Bundan əlavə hesablama analizləri aparılmış və onlarda in vitro tədqiqatları təsdiqləmişdilər. Hər bir birləşmənin hədəf enzimi müəyyənənmiş və əmələ gələn əlaqələr tədqiq olunmuşdur.
4	Layihə üzrə elmi nəşrlər (elmi jurnallarda məqalələr, monoqrafiyalar, icmaller, konfrans materiallarında məqalələr, tezislər) (dərc olunmuş, çapa qəbul olunmuş və çapa göndərilmişləri ayrılıqda qeyd etməklə, uyğun məlumat - jurnalın adı, nömrəsi, cildi, səhifələri, nəşriyyat, indeksi, Impact Factor, həmmüəlliflər

	və s. bunun kimi məlumatlar - ciddi şəkildə dəqiq olaraq göstərməlidir) <i>(surətlərini kağız üzərində və CD şəklinə əlavə etməli!)</i>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. A.Huseynzadə, U.Hasanova, S.Ismayilova. SYNTHESIS OF NOVEL AZOMETHINES BASED ON VITAMIN B6. Azerbaijan Chemical Journal. – çapa qəbul olunub. 2. A.Huseynzadə, U.Hasanova, S.Ismayilova. Synthesis of novel vitamin B6 based azomethines. INTERNATIONAL CONFERENCE “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. DECEMBER 23-24, 2024 – çapa qəbul olunub. 3. A.Huseynzadə, U.Hasanova, R.Guliyev. Promised anticancer compounds based vitamin B6. INTERNATIONAL CONFERENCE “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. DECEMBER 23-24, 2024 – çapa qəbul olunub. 4. A.Huseynzadə, U.Hasanova, R.Guliyev. Molecular docking and molecular dynamic simulations of vit B6 based novel compounds. INTERNATIONAL CONFERENCE “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. DECEMBER 23-24, 2024 – çapa qəbul olunub.
5	İxtira və patentlər, səmərələşdirici təkliflər –
6	Layihə üzrə ezamiyyətlər (ezamiyyə baş tutmuş təşkilatın adı, şəhər və ölkə, ezamiyyə tarixləri, həmçinin ezamiyyə vaxtı baş tutmuş müzakirələr, görüşlər, seminarlarda çıxışlar və s. dəqiq göstərməlidir) –
7	Layihə üzrə elmi ekspedisiyalarda iştirak (əgər varsa) –
8	Layihə üzrə digər tədbirlərdə iştirak –
9	Layihə mövzusu üzrə elmi məruzələr (seminar, dəyirmi masa, konfrans, qurultay, simpozium və s. çıxışlar) (məlumat tam şəkildə göstərməlidir: a) məruzənin növü: plenary, dəvətli, şifahi və ya divar məruzəsi; b) tədbirin kateqoriyası: ölkədaxili, regional, beynəlxalq) Bakı Dövlət Universitetinin İCESCO-nun Biotibbi Materiallar kafedrasının təşkilatçılığı ilə keçirdiyi beynəlxalq “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. konfransında 23-24 Dekabr 2024-cü ildə məruzə olunacaqdır <ol style="list-style-type: none"> 1. A.Huseynzadə, U.Hasanova, S.Ismayilova. Synthesis of novel vitamin b6 based azomethines. INTERNATIONAL CONFERENCE “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. DECEMBER 23-24, 2024 – çapa göndərilib. 2. A.Huseynzadə, U.Hasanova, R.Guliyev. Promised anticancer compounds based vitamin B6. INTERNATIONAL CONFERENCE “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. DECEMBER 23-24, 2024 – çapa göndərilib. 3. A.Huseynzadə, U.Hasanova, R.Guliyev. Molecular docking and molecular dynamic simulations of vit B6 based novel compounds. INTERNATIONAL CONFERENCE “AMBEC-2024”: ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES. DECEMBER 23-24, 2024 – çapa göndərilib.
10	Layihə üzrə əldə olunmuş cihaz, avadanlıq və qurğular, mal və materiallar, komplektləşdirmə məmulatları –
11	Yerli həmkarlarla əlaqələr

	<p>Azərbaycan Tibb Universiteti: Eldar Qasimov Fuad Rzayev</p> <p>Elm və Təhsil Nazirliyinin Radiasiya Problemləri İnstitutu: Hacı Vahid Axundzadə</p> <p>Elm və Təhsil Nazirliyinin Akademik Yusif Məmmədəliyev adına Neft-Kimya Prosesləri İnstitutu: Vəqif Abbasov Fərqanə Əlizadə Ülviyyə Yolçuyeva</p>
12	<p>Xarici həmkarlarla əlaqələr</p> <p>Türkiyənin Sivas Cümhuriyyət Universiteti: Koray Sayın Mustafa Demiralp Halil Çetintaş Hilmi Ataseven</p> <p>Türkiyənin Yıldız Texnik Universiteti: Sevil Yücel</p> <p>İtaliyanın Pavia Universiteti: Mauro Freccero Valentina Pirotta Filippo Doria</p> <p>İtaliyanın Milan Universiteti: Fiorella Meneghetti Matteo Mori</p>
13	<p>Layihə mövzusu üzrə kadr hazırlığı (əgər varsa)</p> <p>Layihənin yerinə yetirilməsi zamanı doktorantlar və maqistrantlar aktiv cəlb olunmuşdular.</p>
14	<p>Sərgilərdə iştirak (əgər baş tutubsa)</p> <p>–</p>
15	<p>Təcrübəartırmada iştirak və təcrübə mübadiləsi (əgər baş tutubsa)</p> <p>–</p>
16	<p>Layihə mövzusu ilə bağlı elmi-kütləvi nəşrlər, kütləvi informasiya vasitələrində çıxışlar, yeni yaradılmış internet səhifələri və s. (məlumatı tam şəkildə göstərilməlidir)</p> <p>–</p>

SİFARIŞÇI:

Azərbaycan Elm Fondu

Şöbə müdiri

Quliyeva Mülayim Sahib qızı

(imza)

“ ___ ” _____ 2024-cü il

İCRAÇI:

Layihə rəhbəri

Hüseyn-zadə Ələkbər Elman oğlu

(imza)

“ ___ ” _____ 2024-cü il



AZƏRBAYCAN ELM FONDU

MÜQAVİLƏYƏ ƏLAVƏ

Azərbaycan Elm Fondunun
“Gənc Alim və Tədqiqatçıların 7-ci
grant müsabiqəsi”nin (AEF-GAT-7-2023-2(44))
qalibi olmuş layihənin yerinə yetirilməsi üzrə

ALINMIŞ NƏTİCƏLƏRİN ƏMƏLİ (TƏCRÜBİ) HƏYATA KEÇİRİLMƏSİ VƏ LAYİHƏNİN NƏTİCƏLƏRİNDƏN GƏLƏCƏK TƏDQIQATLARDA İSTİFADƏ PERSPEKTİVLƏRİ HAQQINDA MƏLUMAT VƏRƏQİ

(Qaydalar üzrə Əlavə 16)

Layihənin adı: **Yeni keçid metal əsaslı xərçəng əleyhinə agentlərin in siliko və in vitro tədqiqatları**

Layihə rəhbərinin soyadı, adı və atasının adı: **Hüseyn-zadə Ələkbər Elman oğlu**

Layihənin nömrəsi: **AEF-GAT-7-2023-2(44)-10/08/4-M-08**

Müqavilənin imzalanma tarixi: **15 noyabr 2023-cü il**

Grant layihəsinin yerinə yetirilmə müddəti: **12 ay**

Layihənin icra müddəti (başlama və bitmə tarixi): **01 dekabr 2023-cü il - 01 dekabr 2024-cü il**

Diqqət! Bütün məlumatlar 12 ölçülü Arial şrifti ilə, 1 intervalla doldurulmalıdır

Layihənin nəticələrinin əməli (təcrübi) həyata keçirilməsi

1. Layihənin əsas əməli (təcrübi) nəticələri, bu nəticələrin məlum analoqlar ilə müqayisəli xarakteristikası

Layihənin təcrübi nəticələri aşağıdakılardır:

1. Yeni növ birləşmələr sintez olunub (birləşmələrin yeniliyi reaksis məlumat bazasında yoxlanılaraq isbatlanıb). Birləşmələrin quruluşu müxtəlif spektroskopiya və spektrometriya metodları ilə tədqiq edilərək məlumat bazasının yaradılmasına töhfə verib.
2. Sintez olunan birləşmələrin aktivliyi AsPC-1 (mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətti) və A2780 (yumurtalıq xərçəngi hüceyrə xətti) üzərində tədqiq edilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, sintez olunan birləşmələrin ikisi xərçəng əleyhinə yüksək aktivliyə malikdirlər. Bundan əlavə, məlum xərçəng əleyhinə aktivliyə sahib olan dərmanla müqayis etdikdə, hər iki birləşmə daha aktivdir.
3. Birləşmələrin təsir mexanizmini izah etmək üçün hesablama tədqiqatları aparılmış və hədəf proteinləri təyin olunmuşdur. Müəyyən olunmuşdur ki, birləşmələr MMP1 və MMP2 enzimlərinə qarşı aktivliyə sahibdirlər. Bundan əlavə protein-birləşmə əlaqələrində tədqiq olunmuş və əmələ gələn kompleksin stabil olduğu müəyyən olunmuşdur.

2 Layihənin nəticələrinin əməli (təcrübi) həyata keçirilməsi haqqında məlumat (istehsalatda tətbiq (tətbiqin aktını əlavə etməli); tədris və təhsildə (nəşr olunmuş elmi əsərlər və s. – təhsil sistemində tətbiqin aktını əlavə etməli); bağlanmış xarici müqavilələr və ya beynəlxalq layihələr (kimlə bağlanıb, müqavilənin və ya layihənin nömrəsi, adı, tarixi və dəyəri); dövlət proqramlarında (dövlət orqanının adı, qərarın nömrəsi və tarixi); ixtira üçün alınmış patentlərdə (patentin nömrəsi, verilmə tarixi, ixtiranın adı); və digərlərində)

Layihənin nəticələri 3 tezis formasında beynəlxalq konfransda dekabrın 23-24-də məruzə olunacaq. Bundan əlavə, 1 Scopus jurnalında çapa qəbul olunub və hal-hazırda Q1 (WOS) jurnalı məqalə hazırlanır.

1. Layihənin nəticələrindən gələcək tədqiqatlarda istifadə perspektivləri

1 Nəticələrin istifadəsi perspektivləri (fundamental, tətbiqi və axtarış-innovasiya yönü elmi-tədqiqat layihə və proqramlarında; dövlət proqramlarında; dövlət qurumlarının sahə tədqiqat proqramlarında; ixtira və patent üçün verilmiş ərizələrdə; beynəlxalq layihələrdə; və digərlərində)

Layihənin nəticələri əsasında xərçəng xüceyrə xətlərinə qarşı aktiv olan birləşmələr müəyyən olunub. Birləşmələrin dərman olmaları üçün in vivo tədqiqatlardan keçmələri lazımdır. Bunun üçün, növbəti məqsədimiz bu birləşmələrin in vivo tədqiqatlarını beynəlxalq grant proqramları çərçivəsində (TUBİTAK, HORIZON) yerinə yetirməkdir.

SİFARİŞÇİ:

Azərbaycan Elm Fondu

Şöbə müdiri

Quliyeva Mülayim Sahib qızı

(imza)

“ _ ” _____ 2024-cü il

İCRAÇI:

Layihə rəhbəri

Hüseyn-zadə Ələkbər Elman oğlu

(imza)

“ _ ” _____ 2024-cü il



AZƏRBAYCAN ELM FONDU

MÜQAVİLƏYƏ ƏLAVƏ

Azərbaycan Elm Fondunun
“Gənc Alim və Tədqiqatçıların 7-ci
qrant müsabiqəsi”nin (AEF-GAT-7-2023-2(44))
qalibi olmuş layihənin yerinə yetirilməsi üzrə

ALINMIŞ ELMİ MƏHSUL HAQQINDA MƏLUMAT
(Qaydalar üzrə Əlavə 17)

Layihənin adı: **Yeni keçid metal əsaslı xərcəng əleyhinə agentlərin in siliko və in vitro tədqiqatları**

Layihə rəhbərinin soyadı, adı və atasının adı: **Hüseyn-zadə Ələkbər Elman oğlu**

Layihənin nömrəsi: **AEF-GAT-7-2023-2(44)-10/08/4-M-08**

Müqavilənin imzalanma tarixi: **15 noyabr 2023-cü il**

Qrant layihəsinin yerinə yetirilmə müddəti: **12 ay**

Layihənin icra müddəti (başlama və bitmə tarixi): **01 dekabr 2023-cü il - 01 dekabr 2024-cü il**

Diqqət! Bütün məlumatlar 12 ölçülü Arial şrifti ilə, 1 intervalla doldurulmalıdır

1. Elmi əsərlər (sayı)

№	Tamliq dərəcəsi	Dərəcəsi		
		Dərc olunmuş	Çapa qəbul olunmuş və ya çapda olan	Çapa göndərilmiş
1.	Elmi məhsulun növü			
	Monoqrafiyalar			
	həmçinin, xaricdə çap olunmuş			
2.	Məqalələr		1	çapa qəbul olunub.
	həmçinin xarici nəşrlərdə			

3.	Konfrans materiallarında məqalələr O cümlədən, beynəlxalq konfrans materiallarında		3	çapa qəbul olunub
4.	Məruzələrin tezisləri həmçinin, beynəlxalq tədbirlərin toplusunda			
5.	Digər (icmal, atlas, kataloq və s.)			

2. İxtira və patentlər (sayı)

No	Elmi məhsulun növü	Alınmış	Verilmiş	Ərizəsi verilmiş
1.	Patent, patent almaq üçün ərizə			
2.	İxtira			
3.	Səmərələşdirici təklif			

3. Elmi tədbirlərdə məruzələr (sayı)

No	Tədbirin adı (seminar, dəyirmi masa, konfrans, qurultay, simpozium və s.)	Tədbirin kateqoriyası (ölkədaxili, regional, beynəlxalq)	Məruzənin növü (plənar, dəvətli, şifahi, divar)	Sayı
1.	Beynəlxalq konfrans - AMBEC-2024": ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES	beynəlxalq	şifahi	1
2.	Beynəlxalq konfrans - AMBEC-2024": ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND	beynəlxalq	şifahi	1

	ENVIRONMENTAL CHALLENGES			
3.	Beynəlxalq konfrans - AMBEC-2024": ADVANCED MATERIALS FOR BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL CHALLENGES	beynəlxalq	şifahi	1

SİFARİŞÇİ:

Azərbaycan Elm Fondu

Şöbə müdiri

Quliyeva Mülayim Sahib qızı

(imza)

"__" _____ 2024-cü il

İCRAÇI:

Layihə rəhbəri

Hüseyn-zadə Ələkbər Elman oğlu

(imza)

"__" _____ 2024-cü il